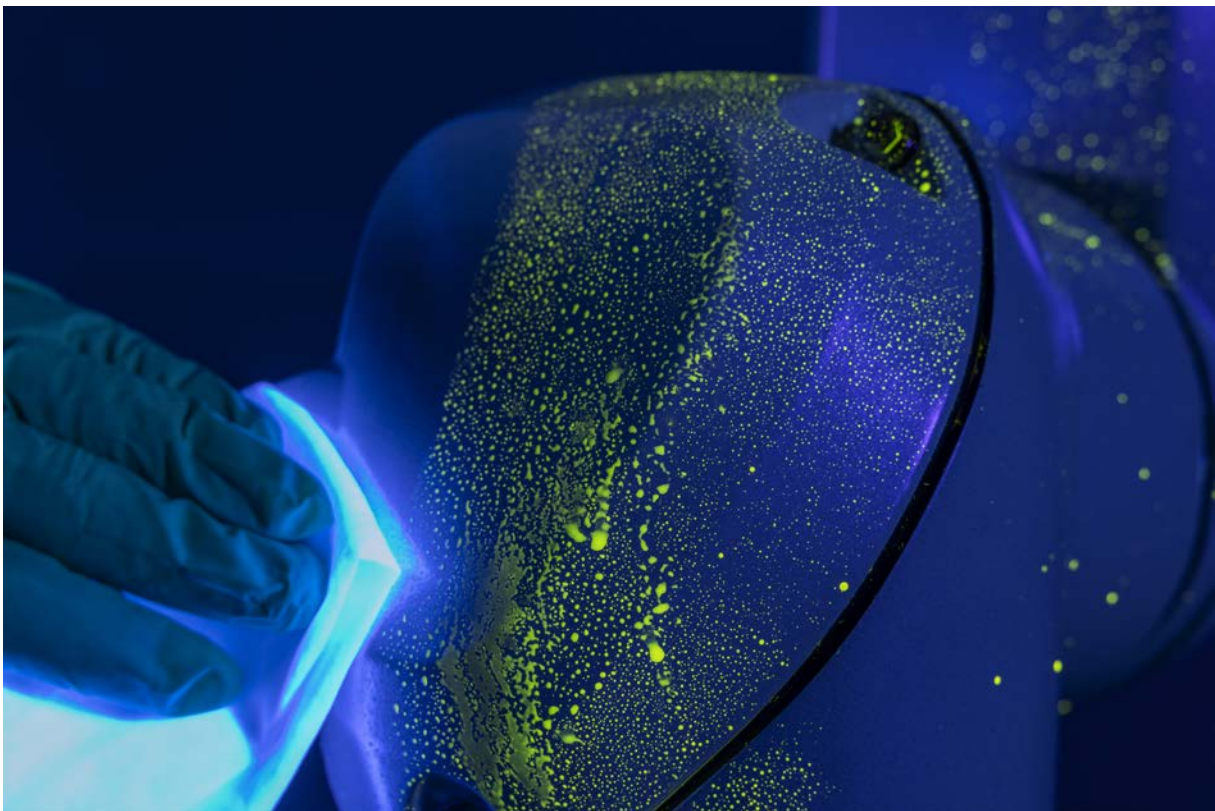


ANFORDERUNGEN DER PHARMAINDUSTRIE AN ROBOTER IN ASEPTISCHEN UMGEBUNGEN

ROBOTIK IM ASEPTISCHEN UMFELD: SKAN UND STÄUBLI GELINGT ZUKUNFTSWEISENDES TECHNOLOGIE- UND DESIGN-UPGRADE



Stäubli Roboter mit fluoreszierender Tracer-Substanz (Riboflavin) und Reinigung. (Quelle: Stäubli/Skan).

Die Pharmaindustrie hat sich kontinuierlich weg von manueller hin zur vollautomatisierten Industrie entwickelt. Grund: Steigende Anforderungen an Hygiene, Sicherheit und Produktivität. Die COVID-19-Pandemie beschleunigt diesen Wandel.

Die Anforderungen sind mit dem Entwurf der GMP-Annex, 1. Revision und den FDA-Richtlinien noch einmal strenger geworden – Roboter kommen in diesem sensiblen Umfeld mehr und mehr zum Einsatz. Die Baureihe Stäubli Stericlean aus dem Jahr 2009 war die erste, die den aseptischen Anforderungen – insbesondere in Isolatoren und RABS – gerecht wurde.

Neues Selbstverständnis: umfangreiches Validierungs- und Dokumentationspaket

Der August 2021 markierte den Startpunkt für eine Partnerschaft zwischen Stäubli und SKAN, mit denen beide den steigenden regulatorischen Anforderungen gerecht werden möchten. SKAN ist ein weltweit führender Anbieter von Isolator Systemen, der sich auf pharmazeutische und aseptische Umgebungen spezialisiert hat. "Die analytischen Dienstleistungen von SKAN (SKANalytix) helfen Stäubli, das aseptische Roboterdesign zu verbessern. Zudem gibt es ein dringend benötigtes Validierungs- und Dokumentationspaket, das Kunden fordern. Wir haben unsere Hausaufgaben gemacht", schmunzelt Rudolf M. Weiss, Global Head of Pharma & Medical bei Stäubli.

"Mit dem SKANalytix-Service bieten wir unseren Kunden analytische Unterstützung bei ihren Fragen und Anliegen rund um die aseptische Verarbeitung", so Gregor Hommes, Head of Research and Strategic Business Development bei SKAN. "Wir bieten Studien rund um Isolatoren an und führen Tests zur Produkt-, Prozess- und Bediener-sicherheit in Bezug auf Isolator- und Reinraumtechnik durch."

Die Zusammenarbeit von Stäubli und SKAN mündete in die Entwicklung neuer Funktionen für das StericleanPaket. Sie machen die Roboter fit für aseptische Fertigungsbedingungen.

Anforderungen der Pharmaindustrie an Roboter in einer aseptischen Umgebung

Das Hygienic Design ist ein maßgeblicher Aspekt für Roboter, die in einer aseptischen Umgebung agieren dürfen. Die Besonderheiten des Designs decken ein breites Spektrum ab.

"Es gibt zwei Hauptfaktoren", sagt Richard Denk, Senior Consultant Aseptic Processing and Containment bei SKAN und Vorsitzender der ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering). "Erstens: die gesamte Außenfläche des Roboters. Kann diese nicht ausreichend gereinigt und dekontaminiert werden, besteht die Gefahr, dass die aseptischen Verarbeitungsbedingungen nicht eingehalten werden können. Die Materialien müssen entsprechend ausgewählt werden und das Design sollte einen einfachen Zugang ermöglichen. Zweitens: die beweglichen Teile stellen das größte Risiko der Partikelerzeugung dar. Hier muss der Konstruktion und Abdichtung von Verbindungen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden."

Genauer gesagt: Lücken in den Gelenken in der äußeren Hülle des Roboters in denen sich Mikroorganismen ansammeln und wachsen könnten, müssen vermieden werden. Die Oberflächenrauheit kann eine R_a von nicht mehr als $0,8 \mu\text{m}$ aufweisen, um eine Ansammlung von Pilzen oder Bakterien zu vermeiden und eine effiziente Reinigung zu ermöglichen. Die Oberfläche muss allen Reinigungs- und Oberflächendekontaminationsmaterialien widerstehen, insbesondere vaporisiertem Wasserstoffperoxyd (H_2O_2), das zur Oberflächendekontamination in Isolatoren verwendet wird.

"Ein Roboter sollte keine Turbulenzen im laminaren Luftstrom erzeugen, während er sich bewegt", fährt Richard fort. "Partikel, die während der Bewegung freigesetzt werden, müssen auf einer niedrigen Schwelle bleiben, um die ISO-5-Standards einzuhalten. Zu guter Letzt muss ein Roboter leicht zu reinigen und zu dekontaminieren sein: Alle Bereiche müssen zugänglich

sein – Bereiche wo sich Stoffe, Partikel oder Mikroorganismen ansammeln oder sammeln können, sind zu vermeiden. "

Die Stäubli Stericlean Roboter TS2-60 sowie TX2-40, TX2-60 und TX2-90 wurden intensiven Tests durch SKANalytix unterzogen, um mögliches Verbesserungspotenzial zu finden und sie für die Reinraum- oder Isolator-Umgebung zu optimieren.

Intensive Tests auf Roboter-Reinigbarkeit, Widerstand und Bewegung in einem Isolator



Ingenieur bei der Durchführung des Cleanroom-Tests. (Quelle: Stäubli).

„Einzelnen gibt jeder Test Auskunft über einen Designaspekt des Roboters. Zusammen entsteht ein vollständiges Bild über den Roboter und seine Eignung für einen Einsatz im Isolator. Je nach Art des Tests dauern diese von einigen Stunden bis hin zu Wochen,“ beschreibt Maximilian Mittelviehhaus, Research Manager bei SKAN, das Verfahren hinter jedem Test.

1/ Reinigbarkeit der Ausrüstung

Er erläutert das: "Wir besprühen den Roboter mit einer fluoreszierenden Tracer-Substanz wie Riboflavin, bevor wir einen Reinigungsvorgang durchführen. Nach der Reinigung hilft jede Restfluoreszenz, Schwachstellen im Design zu identifizieren. Optisch zeigt sich wo die Zugänglichkeit zu gering ist und wo Verunreinigungen schwer zu entfernen sind und / oder sich wahrscheinlich aufbauen werden." Die Tests können noch weiter gehen, indem Surrogat-Kontaminationen präzise aufgetragen und nach dem Reinigungsvorgang bis auf das

Nanogramm-Niveau nachgewiesen werden.

2/ Chemische und mikrobiologische Beständigkeit

"Diese Tests konzentrieren sich auf die Sicherstellung, dass alle Materialien ein Panel von häufig verwendeten Reinigungs- und Dekontaminationsmitteln, einschließlich H_2O_2 , enthalten", fährt Maximilian fort. Alle Materialien müssen auch gegenüber Bakterien und Schimmelpilzen inert sein. So wird ein standardisierter Satz von Mikroorganismen auf das Baumaterial geimpft und ihr Wachstum wird über vier Wochen überwacht.

3/ Adsorption/Desorption

Materialien sollten H_2O_2 während der Dekontaminationsverfahren nicht adsorbieren. "Wenn die Adsorption stark oder die Ausgasung langsam ist, kann dies zu H_2O_2 -Konzentrationen in einem Isolator führen, die für das zu handhabende Produkt schädlich sein können", verrät Maximilian. "Der Dekontaminationsprozess kann auch unnötig lang werden. Wir praktizieren eine standardisierte Prüfung der H_2O_2 -Adsorptions- und Desorptionskinetik."

4/ D-Wert-Tests

Ein D-Wert in der Mikrobiologie gibt die Zeit an, die erforderlich ist, um eine 1 (log) 10-Reduktion (90 % Inaktivierung) von Bakterien unter bestimmten Bedingungen zu erreichen. Ein niedriger D-Wert bedeutet eine schnellere und einfachere Dekontamination. Die Effizienz der H_2O_2 -Dekontamination kann je nach Material variieren. Verschiedene Oberflächen an einem Roboter können beeinflussen, wie sich Verunreinigungen auf einer Oberfläche ablagern oder wie leicht H_2O_2 diese Kontamination neutralisiert.

"Mit diesem Test kontaminieren wir künstlich Probenstücke, dekontaminieren sie im Anschluss und vergleichen die Ergebnisse mit Edelstahl. Letzteres bildet die meisten Oberflächen in einem Isolator ab und dient als Referenz", veranschaulicht Maximilian.

5/ Partikelemissionen

Während der kinematischen Bewegung sollte der Roboter keine Partikel produzieren, die das im Isolator behandelte Medikament kontaminieren könnten. "Dieser Test stellt die Einhaltung der ISO-5-Anforderungen für einen Roboter sicher, der in einem Isolator eingesetzt wird", erzählt Maximilian

6/ Oberflächenrauheit

Abschließend konstatiert er: "Schließlich bewerten wir die Oberflächenrauheit verschiedener Ersatzteilmaterialien als Bestandteil des Hygienic Design. Parameter für die Profilrauheit und die Flächenrauheit werden bestimmt. Zudem vergleichen wir diese Werte mit denen gemäß den EHEDG-Richtlinien und den internen Spezifikationen von SKAN".

7/ Dichtheit der Dichtung

"Zusätzlich zu den SKAN-Tests führen wir unseren eigenen Dichtheitstest durch", ergänzt Renaud Doen, Stäubli's R&D Pharma Leader. Gemäß den IP65-Anforderungen wird die Dichtheit der Dichtung bei dynamischen und statischen Bewegungen gemessen.

Die SKAN-Ergebnisse und ihre Bedeutung bei der Verbesserung des Roboterdesigns für die Pharmaindustrie

Das Testen ergab zwei große Vorteile. Für Stäubli größere Fortschritte in der F&E-Konstruktion und eine für Kunden höhere Transparenz über die Roboterleistung.

Renaud Doen kommentiert: "Wenn wir unsere eigenen Testergebnisse mit denen von SKAN vergleichen und kombinieren, gewinnen wir ein viel detaillierteres Verständnis kritischer Mängel an unseren Robotern. Wir haben das Design angepasst, um glatte, reinigbare Oberflächen zu schaffen und die Dekontaminationsfähigkeiten aller Oberflächen und Materialien zu verbessern."

Richard Denk bestätigt: "Diese Informationen helfen, das Roboterdesign zu verbessern. Die Tests sind sehr nützlich, um zu validieren, ob sich die implementierten Änderungen positiv auf die Eignung des Roboters für den beabsichtigten Einsatz ausgewirkt haben."

Sébastien Lagarde, Global Pharma and Medical Market Leader bei Stäubli: "Dieser Ansatz unterstützt den Wandel in unserer Kommunikation. Kunden haben jetzt vollständig transparente und neutrale Nachweise über die mechanischen und aseptischen Fähigkeiten eines Roboters. Sie können sich ihre eigene Meinung über den Wert unserer Roboter bilden."

Mikrobiologische, Adsorptions- und Desorptions- sowie D-Wert-Tests sind für Kunden wichtig. Diese wissenschaftlichen Daten sind nun Teil des Validierungs- und Dokumentationspakets jedes Roboters. "Da die Reinigungsverfahren von Kunde zu Kunde unterschiedlich sein können", räumt Sébastien ein, "ermöglichen die Tests eine Empfehlung von Reinigungsmethoden, die an unterschiedliche Geräte, Aktivitäten und erforderliche Reinigungsschwellen angepasst sind."

"Die Bereitstellung von Testergebnissen ist nichts, was wir tun müssen. Es ist eine Verpflichtung, die wir eingehen, um das Vertrauen unserer Kunden und Partner in uns zu stärken, begründet Rudolf Weiss. Kunden haben jetzt neutrale Nachweise, dass Stäubli Roboter ihre wesentliche Rolle in Isolatoren erfüllen."